

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 3 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591891

研究課題名（和文） 椎間板性腰痛の基礎的研究

研究課題名（英文） Patho-mechanism of discogenic low back pain

研究代表者 高橋 和久 (Takahashi Kazuhisa)

千葉大学・大学院医学研究院・教授

研究者番号：20179477

## 研究成果の概要（和文）：

椎間板性腰痛の基礎研究は1970年に教室の篠原がヒト変性椎間板内へのdeep nerve ingrowthを報告して以来、椎間板内の炎症性サイトカインの上昇や、後根神経節（DRG）における炎症性疼痛ペプチドの増加が報告された。しかし、神経栄養因子であるbrain-derived neurotrophic factor（BDNF）と椎間板性腰痛に関連についての報告は無い。本研究の目的はラット腰椎椎間板傷害モデルにおける痛みに対し、抗BDNF抗体を投与することにより、その疼痛マーカーは抑制が可能であった。

## 研究成果の概要（英文）：

**SUMMARY OF BACKGROUND DATA:** BDNF--a neurotrophin in DRG neurons--is anterogradely transported to the spinal cord and transmits pain signals. Its presence in the peripheral sites of degenerative IVDs has been recently reported, although its association with discogenic pain remains unclear. Direct intradiscal application of the anti-BDNF antibody significantly suppressed both CGRP production and the local concentration of BDNF. Our results indicate a possible association between the local production of BDNF and the pathophysiology of discogenic pain.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	300,000	90,000	390,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：整形外科

科研費の分科・細目：脊椎外科

キーワード：椎間板，腰痛，細胞内シグナル，サイトカイン

## 1. 研究開始当初の背景

米国では 2500 万人以上が腰痛を訴えており、年間 1000 億ドル以上の医療費が腰痛治療に費やされている。腰痛の生涯罹患率は 85%と報告され、本邦の報告においても、腰痛は男性 1 位、女性 2 位にランクされる国民愁訴である。腰痛は病因を確定できない非特異的腰痛が 85%を占めると報告されている。このような腰痛は、ぎっくり腰、筋膜性、椎間板性、椎間関節性、神経根性などが含まれる。慢性腰痛患者へのブロック注射から得られた知見からは、疼痛発生部位の可能性として、椎間板の可能性 39%、椎間関節の可能性、15-32%、仙腸関節の可能性 13-18.5%と報告された。1980 年後半から免疫組織学的手法の発展により椎間板支配神経が同定され、それらが疼痛伝達に重要な神経伝達物質を持った感覚神経線維であることの報告が相次いだ。更に 1995 年に入り、椎間板からの神経伝達の経路が徐々に解明された。また、椎間板内の様々なサイトカインや神経発芽誘導物質が同定された。椎間板性腰痛を考える上で重要なのは、①Innervation:感覚神経支配が存在すること、②Inflammation:その感覚神経を感作する因子が存在すること、③Hypermobility:不安定性があること、である。

肉眼解剖の研究からヒト椎間板は洞脊椎神経の枝により支配されていることが報告された。

動物研究では正常な椎間板では椎間板の周囲に機械刺激に反応する受容体が存在し、これらは主に深部知覚を受容するものと考えられている。ラット、ウサギ、ヒツジ、犬の研究によれば、椎間板の感覚神経線維は、椎間板線維輪の外層 3 分の 1 に存在し、これらの中には疼痛伝達に関与する小径線維

(A $\delta$ 線維やC線維)を含有している。ヒト病的椎間板での神経終末の存在が報告された。篠原、Freemontらは椎間板性腰痛の患者から採取した椎間板内神経終末に関する研究を発表した。通常の椎間板は最外層にのみ疼痛伝達の感覚神経が存在するが病的椎間板では、その疼痛伝達神経が内層深くまで入り込んでおりその現象が慢性腰痛の機序と報告した。後にヒト病的椎間板では、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor alpha) やインターロイキン等の炎症性サイトカインが発現し、それらのサイトカインが自由神経終末を内層に侵入させることが報告された。

一方で椎間板を支配する感覚神経における疼痛伝達因子の同定も行われてきた。最も古典的で有名な疼痛に関与する神経伝達物質はサブスタンスP (P物質) とカルシトニン関連遺伝子ペプチド (CGRP) である。これらは一次感覚神経のうち疼痛伝達に関与する小径線維に豊富に含まれ疼痛伝達の主要な役割を担う。1990年代に入り免疫化学的手法を用い、ヒト、ラットの椎間板内の感覚神経線維に疼痛に密接に関連するP物質、CGRPなどの疼痛伝達ペプチドの発現が報告された。

椎間板性腰痛の基礎研究は 1970 年に教室の篠原がヒト変性椎間板内への deep nerve ingrowth を報告して以来、椎間板内の炎症性サイトカインの上昇や、後根神経節 (DRG) における炎症性疼痛ペプチドの増加が報告された。しかし、神経栄養因子である brain-derived neurotrophic factor (BDNF) と椎間板性腰痛に関連に関しての報告は無い。

## 2. 研究の目的

本研究の目的はラット腰椎椎間板傷害モデルにおける痛みに対し、抗 BDNF 抗体の効果について検討することである。

## 3. 研究の方法

8 週齢雌性の SD ラットを使用。L5/6 椎間板を前方より露出し 24G 針にて 10 回穿刺することにより椎間板傷害モデルを作成した。これに対し、抗 BDNF 抗体を投与した。L1 から L6 までの左右後根神経節を摘出し、DRG は CGRP で免疫組織化学染色を行った。

## 4. 研究成果

DRG の免疫組織化学染色の結果では、FG と CGRP で二重標識される細胞の割合を算出し、検討を行ったところ、非傷害群と比し CGRP 陽性細胞の割合が有意に上昇しており、それが 8 週にわたり継続していた。しかしながら、抗 BDNF 抗体を投与することにより、その疼痛マーカーは抑制が可能であった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

①Orita S, Eguchi Y, Kamoda H, Arai G, Ishikawa T, Miyagi M, Inoue G, Suzuki M, Toyone T, Aoki Y, Takahashi K, Ohtori S. Brain-derived neurotrophic factor inhibition at the punctured intervertebral disc downregulates the production of calcitonin gene-related peptide in dorsal root ganglia in rats. Spine (Phila Pa1976). 2011 Oct 1;36(21):1737-43. PubMed PMID: 21540781. (査読あり)

②Horie M, Orita S, Nagata M, Takaso M, Yamauchi K, Yamashita M, Inoue G, Eguchi Y, Ochiai N, Kishida S, Aoki Y, Ishikawa T, Arai G, Miyagi M, Kamoda H, Kuniyoshi K, Suzuki M, Nakamura J, Toyone T, Takahashi K, Ohtori S. Direct Application of the Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitor, Etanercept, Into a Punctured Intervertebral Disc Decreases Calcitonin Gene-Related Peptide Expression in Rat Dorsal Root Ganglion Neurons. Spine. 2011;36:E80-5. (査読あり)

③Fukui Y, Ohtori S, Yamashita M, Yamauchi K, Inoue G, Suzuki M, Orita S, Eguchi Y, Ochiai N, Kishida S, Takaso M, Wakai K, Hayashi Y, Aoki Y, Takahashi K. Low affinity NGF receptor (p75 neurotrophin receptor) inhibitory antibody reduces pain behavior and CGRP expression in DRG in the mouse sciatic nerve crush model. J Orthop Res. 2010;28:279-83. (査読あり)

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

高橋 和久 (Takahashi Kazuhisa)  
千葉大学・大学院医学研究院・教授  
研究者番号：20179477

### (2)研究分担者

大鳥 精司 (Otori seiji)  
千葉大学・大学院医学研究院・助教  
研究者番号：40361430

### (3)連携研究者

( )

研究者番号：